

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Tahun Keempat Dalam Sains Farmasi

Peperiksaan Semester Pertama
Sidang 1987/88

FPT 421.40 - Biokeperolehan dan Farmakokinetik

Tarikh: 28 Oktober 1987

Masa: 9.00 pagi - 12.00 t/hari.
(3 jam)

Kertas ini mengandungi LIMA soalan.

Jawab EMPAT (4) soalan sahaja.

Soalan I adalah wajib dan mesti dijawab di atas skrip yang disediakan.

Semua soalan mesti dijawab dalam Bahasa Malaysia.

...2/-

- 2 -

ANGKA GILIRAN: _____

Soalan I. Soalan Pilihan Berganda. Jawab semua soalan dengan menandakan (✓) ruang yang dikhaskan bertentangan dengan jawapan/pernyataan yang BETUL ATAU PALING SESUAI bagi sesuatu soalan. Hanya SATU jawapan/pernyataan sahaja yang betul atau paling sesuai bagi tiap-tiap soalan. Sebahagian markah akan ditolak bagi jawapan yang salah.

1. Biokeperolehan bentuk-bentuk dos berikut adalah sangat sensitif terhadap sebarang perubahan di dalam formulasi.

- (A) Ampaian oral
- (B) Larutan intravenus
- (C) Kapsul
- (D) (A) (C)

...3/-

ANGKA GILIRAN: _____

2. Ujian pelarutan boleh digunakan untuk menilai perkara-perkara yang berikut, KECUALI

- (A) Keseragaman ramuan aktif di antara satu kelompok dengan kelompok yang lain
- (B) Kadar pelarutan di antara satu kelompok dengan kelompok yang lain
- (C) Kadar penyerapan dan biokeperolehan drug
- (D) Sebarang perubahan di dalam formulasi

3. Perbezaan biokeperolehan di antara hasil-hasil tablet generik sesuatu drug boleh terjadi walaupun menggunakan formulasi USP yang sama, kerana

- (A) spesifikasi monograf hanya untuk ramuan aktif sahaja
- (B) monograf tidak menyatakan spesifikasi mengenai ciri-ciri fizikokimia bahan-bahan
- (C) monograf tidak menyatakan spesifikasi untuk pemampatan tablet
- (D) (A) (B) (C)

ANGKA GILIRAN: _____

4. Yang mana di antara bahan berikut perlu digunakan untuk membantu pemprosesan tablet walaupun ia boleh merencat kadar pelarutan drug.

- (A) Kanji
- (B) Laktos
- (C) Magnesium stearat
- (D) Kalsium sulfat

5. Kesan penggranulan ke atas kadar pelarutan tablet bergantung kepada

- (i) Kaedah pencampuran
- (ii) Keterlarutan agen penggranulan
- (iii) Kandungan air yang digunakan
- (iv) Kadar pengeringan

- (A) (i) (ii) (iii)
- (B) (ii) (iii) (iv)
- (C) (i) (iii) (iv)
- (D) (i) (ii) (iii) (iv)

ANGKA GILIRAN: _____

6. Kadar pelarutan drug dari tablet-tablet yang mengandungi kanji atau laktosa sebagai bahan pencair berbeza disebabkan

- (A) keterlarutan laktosa yang lebih tinggi mempercepatkan lagi pengecaian tablet
- (B) darjah keterbasahan yang terlalu berbeza
- (C) darjah keternampatan yang terlalu berbeza
- (D) kadar pengecaian tablet boleh ditingkatkan oleh kesan pengembangan kanji

7. Volum taburan suatu drug

- (A) berkadar dengan berat badan
- (B) dipengaruhi oleh ciri fiziko-kimianya
- (C) ialah suatu parameter yang menghubungkan amaun drug itu dengan kepekataannya
- (D) semua jawapan di atas adalah betul

ANGKA GILIRAN: _____

8. Sekiranya angkatap kadar penyerapan suatu drug ditingkatkan

- (i) masa untuk mencapai paras puncak menjadi lebih singkat
- (ii) paras puncak yang dicapai menjadi lebih tinggi
- (iii) keluasan di bawah keluk (AUC) menjadi lebih besar

..... (A) (i) (ii)

..... (B) (ii) (iii)

..... (C) (i) (iii)

..... (D) (i) (ii) (iii)

9. Suatu drug X diberikan secara infusi pada kadar yang tetap. Paras darah keadaan mantap pada 20 $\mu\text{g/ml}$ dicapai 12 jam selepas infusi dijalankan. Anggarkan masa separuh hayat drug itu.

..... (A) 1.8 jam

..... (B) 2.8 jam

..... (C) 3.6 jam

..... (D) 4.4 jam

...7/-

ANGKA GILIRAN: _____

10. Suatu drug X dikekalkan pada paras 16 $\mu\text{g/ml}$ melalui pemberian infusi pada kadar yang tetap. Sekiranya masa separuh hayat drug X ialah 4 jam, hitungkan masa yang diambil untuk paras ini turun ke 4 $\mu\text{g/ml}$ jika infusi itu dihentikan. (Andaikan model 1 kompartmen).

..... (A) 2 jam

..... (B) 4 jam

..... (C) 6 jam

..... (D) 8 jam

11. Biokeperolehan suatu drug

- (i) ialah suatu ukuran kadar penyerapan dan amaun drug yang dapat diserap
- (ii) adalah rendah sekiranya drug itu mengalami kesan lintasan pertama yang tinggi
- (iii) tidak dipengaruhi oleh saluran pemberian

..... (A) (i) (ii)

..... (B) (i) (iii)

..... (C) (ii) (iii)

..... (D) (i) (ii) (iii)

ANGKA GILIRAN: _____

12. Sekiranya K_e bagi suatu drug M ialah 0.005 min^{-1}
masa separuh hayatnya ialah

- (A) 1.23 jam
- (B) 2.31 jam
- (C) 75.36 jam
- (D) 138.6 jam

13. Seorang pesakit mengalami kesan toksik apabila paras darah drug N dikekalkan pada $60 \mu\text{g/ml}$. Hitungkan paras darah drug itu 6 jam selepas infusi dihentikan, sekiranya masa separuh hayatnya ialah 1.5 jam.
(andaikan Model 1 kompartmen).

- (A) $7.5 \mu\text{g/ml}$
- (B) $3.75 \mu\text{g/ml}$
- (C) $2.31 \mu\text{g/ml}$
- (D) $1.85 \mu\text{g/ml}$

ANGKA GILIRAN: _____

14. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah benar tentang pemberian drug secara infusi pada kadar tetap?

- (i) jika $t_{\frac{1}{2}}$ drug itu pendek, paras keadaan mantap yang dicapai adalah lebih rendah.
- (ii) paras keadaan mantap dicapai dengan lebih cepat jika K_0 adalah besar
- (iii) paras keadaan mantap dipengaruhi oleh volum taburan drug itu

..... (A) (i) (ii)

..... (B) (i) (iii)

..... (C) (ii) (iii)

..... (D) (i) (ii) (iii)

...10/-

ANGKA GILIRAN: _____

15. Apabila memberikan suatu drug melalui regimen dos berganda, perbezaan di antara C_{\max}^{ss} dan C_{\min}^{ss} dapat dikurangkan dengan

- (i) menggunakan selang masa pemberian yang lebih panjang
- (ii) menurunkan kadar penyerapannya
- (iii) menggunakan sediaan perlepasan bertahan

..... (A) (i) (ii)

..... (B) (ii) (iii)

..... (C) (i) (iii)

..... (D) (i) (ii) (iii)

...11/-

ANGKA GILIRAN: _____

16. Kadar perubahan kepekatan drug dalam darah dipengaruhi oleh

- (A) dos dan kadar taburan
- (B) kadar penyerapan dan kadar eliminasi
- (C) amaun drug yang diserap dan kadar eliminasi
- (D) tidak ada jawapan di atas yang betul

17. Paras puncak suatu drug dalam darah selepas pemberian ekstrasvaskular dipengaruhi oleh

- (i) kadar penyerapan
 - (ii) kadar eliminasi
 - (iii) kadar taburan
 - (iv) amaun yang dapat diserap
- (A) (i) (ii) (iii)
 - (B) (i) (iii) (iv)
 - (C) (ii) (iii) (iv)
 - (D) (i) (ii) (iii) (iv)

ANGKA GILIRAN: _____

18. Parameter-parameter farmakokinetik suatu drug Q ialah seperti berikut

$$V_d = 20 \text{ L}$$

$$K_e = 0.25 \text{ jam}^{-1}$$

$$K_u = 0.14 \text{ jam}^{-1}$$

Hitungkan klearans renal bagi drug itu.

- (A) 2.8 ml/min
- (B) 28.0 ml/min
- (C) 46.4 ml/min
- (D) 83.3 ml/min

19. Sekiranya klearans renal suatu drug adalah rendah

- (i) penyerapan semula di ginjal adalah tinggi
- (ii) forced diuresis adalah tidak kesan untuk meningkatkan kadar eliminasi drug itu
- (iii) rembesan tubular aktif drug itu dapat ditingkatkan dengan mengubahkan pH urin

- (A) (i)
- (B) (i) (iii)
- (C) (ii) (iii)
- (D) (i) (ii) (iii)

ANGKA GILIRAN: _____

20. Yang manakah di antara drug-drug berikut boleh mengubah ikatan protin fenitoin?

- (i) Asid asetilsalisilik
- (ii) Warfarin
- (iii) Fenilbutazon
- (iv) Kloramfenikol

..... (A) (i) (iii)

..... (B) (ii) (iv)

..... (C) (i) (ii) (iii)

..... (D) (iv)

21. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah tidak benar?

..... (A) Fenitoin dan fenobarbital boleh meningkatkan klearans karbamazepin

..... (B) Asid valproik boleh meningkatkan klearans fenobarbital

..... (C) Karbamazepin dan fenobarbital boleh meningkatkan klearans fenitoin

..... (D) Fenobarbital boleh meningkatkan klearans asid valproik

ANGKA GILIRAN: _____

22. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah benar?

- (A) Asid valproik bentuk kapsul diserap lebih lambat dari bentuk sirup
- (B) Tablet kunyah atau suspensi karbamazepin diserap lebih pantas daripada tablet karbamazepin biasa
- (C) Biokeperolehan sediaan-sediaan fenitoin di antara pembuat-pembuatnya adalah tidak sama
- (D) Semua pernyataan-pernyataan yang tersebut di atas adalah benar

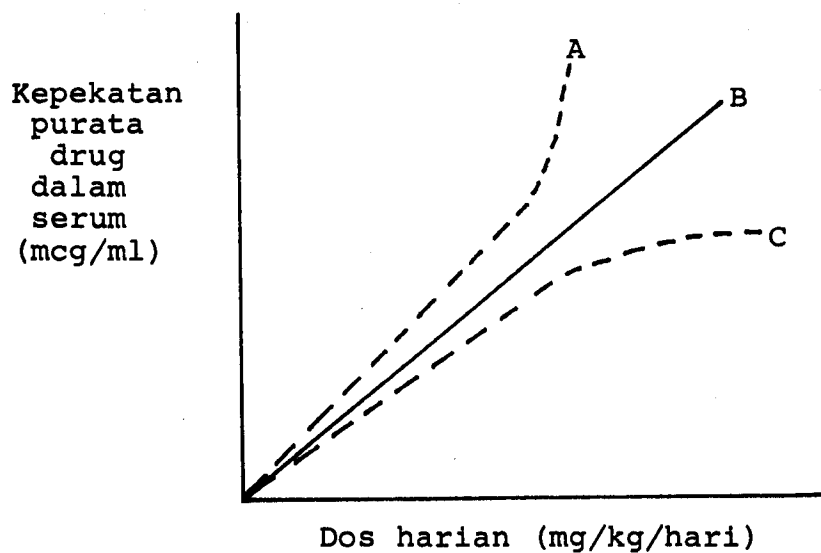
23. Yang manakah di antara keadaan-keadaan berikut boleh menurunkan kepekatan serum gentamisin?

- (i) Asitis
 - (ii) Peritonitis
 - (iii) Kegagalan jantung kongestif
 - (iv) Kegagalan fungsi renal
- (A) (i) (iii)
 - (B) (ii) (iv)
 - (C) (i) (ii) (iii)
 - (D) (iv)

ANGKA GILIRAN: _____

24. Rujuk gambarajah 1 untuk menjawab soalan 24 dan 25.

Gambarajah 1 menunjukkan perhubungan di antara
kepekatan purata drug dalam serum dengan dos harian



Yang mana di antara drug-drug berikut menunjukkan perhubungan A?

- (A) Fenitoin
- (B) Fenobarbiton
- (C) Etosuksimid
- (D) Asid valproik

ANGKA GILIRAN: _____

25. Yang mana di antara drug-drug berikut menunjukkan perhubungan C?

..... (A) Fenitoin

..... (B) Primidon

..... (C) Karbamazepin

..... (D) Asid valproik

(25 markah)

...17/-

Soalan II

Dua hasil kloramfenikol yang dikeluarkan oleh syarikat yang berlainan menggunakan label yang berikut:

Kapsul Kloramfenikol

250mg Kloramfenikol Palmitat B.P.

- (A) Bincangkan bagaimana hasil-hasil ini boleh mempunyai biokeperolehan yang berbeza?

(15 markah)

- (B) Terangkan suatu kaedah in-vitro untuk menilai kesetaraan kloramfenikol di antara kedua-dua hasil ini?

(10 markah)

Soalan III

- (A) Anda dikehendaki menilaikan biokeperolehan suatu sediaan tablet digoxin yang baru dengan membandingkannya dengan suatu sediaan tablet digoxin yang telah digunakan dengan memuaskan. Jelaskan bagaimana anda akan mengendalikan suatu kajian in-vivo untuk membandingkan biokeperolehan sediaan-sediaan itu.

(10 markah)

- (B) Data berikut diperolehi setelah pemberian 300 mg suatu drug Z kepada seorang sukarelawan sihat secara intravenous.

<u>masa (jam)</u>	<u>Au kumulatif (mg)</u>
0	0
1	9.7
2	17.1
4	27.9
6	34.7
8	40.1
12	47.7
16	52.5

...19/-

Hitungkan

- (i) α , β dan k_u bagi drug Z
- (ii) k_{21} , k_{12} dan k_{13}
- (iii) paras darah drug pada 12 jam selepas suntikan itu, sekiranya volum taburannya (V_c) ialah 20 L.

(11 markah)

- (C) Suatu drug K diberikan secara intradermal pada kadar yang tetap. Masa separuh hayatnya ialah 2 jam dan volum taburan ialah 10 L. Hitungkan amaun drug yang diperlukan untuk mengekalkan suatu paras darah tetap pada $0.5 \mu\text{g/ml}$ selama 24 jam. Hitungkan juga masa yang diambil untuk mencapai paras keadaan mantap.

(4 markah)

Soalan IV

(A) Bincangkan apa yang anda faham tentang

- (i) klearans renal
- (ii) kesan lintasan pertama

(9 markah)

(B) Masa separuh hayat suatu drug X bagi seorang pesakit ialah 2.5 jam dan volum taburannya ialah 10 L. Paras terapeutiknya ialah 2 $\mu\text{g/ml}$ dan paras toksiknya ialah 10 $\mu\text{g/ml}$. Drug X ini juga dapat dicirikan oleh model farmakokinetik satu-kompartmen.

- (i) Hitungkan dos maintenans dan dos muatan yang perlu diberikan setiap 8 jam secara suntikan intravenous untuk mencapai kepekatan purata keadaan mantap pada 6 $\mu\text{g/ml}$ serum bagi pesakit itu.
- (ii) Kesan toksik yang dialami oleh pesakit itu apabila diberikan regimen dos yang anda hitungkan. Terangkan bagaimana kesan toksik dapat berlaku, serta berikan saranan-saranan untuk mengatasi masalah itu.

(9 markah)

...21/-

- 21 -

- (C) Seratus (100) mg drug Y telah diberikan secara oral kepada seorang subjek manusia sihat dan berikut ialah paras plasma yang diperolehi:

<u>Masa (jam)</u>	<u>Kepekatan plasma ($\mu\text{g/ml}$)</u>
$\frac{1}{2}$	2.2
1	3.6
2	5.0
4	5.6
6	4.5
8	3.6
12	22.5

- (i) Hitungkan masa separuh hayat drug Y dan juga angkatap kadar penyerapannya.
- (ii) Hitungkan paras minimum keadaan mantap yang akan dicapai sekiranya subjek itu diberikan 100 mg drug Y pada tiap-tiap enam (6) jam.

(7 markah)

...22/-

Soalan V

Puan AB, 62 tahun, berat badan 50 kg telah dimasukkan ke hospital kerana di syaki mengalami ketoksikan digoksin. Beliau sedang menerima terapi digoksin (0.25 mg setiap hari) yang bermula sejak dua bulan yang lalu. Sewaktu kemasukan ke hospital di dapati bahawa paras serum digoksin ialah 4.0 ng/ml dan kreatinin serum adalah 3.0 mg/dl (265 μ mol/L).

- (A) Berapa lama masa diperlukan untuk paras serum digoksin turun ke 2.0 ng/ml?

(6 markah)

- (B) Hitungkan dos pengekalan yang baru untuk mencapai paras serum purata 2.0 ng/ml pada keadaan mantap?

(2 markah)

- (C) Andaikan bahawa puan AB tidak boleh mengambil drug secara oral, hitungkan dos ekuivalen digoksin yang hendak diberi secara intravenus?

(2 markah)

- (D) Doktor M ingin mulakan terapi Quinidin pada Puan AB. Apakah pandangan anda dari segi pendosaan digoksin?

(5 markah)

- (E) Apakah langkah-langkah pemantauan harus dilakukan pada Puan AB?

(5 markah)

- (F) Setelah 15 hari berlalu, Puan AB datang ke klinik kardiovaskular untuk rawatan susulan. Paras serum digoksin adalah 3.4 ng/ml. Apakah faktor-faktor yang munasabah ke atas paras serum digoksin yang tinggi itu?

(5 markah)

Anda diberikan(1) Model Satu Kompartmen, Dos I.V. Tunggal

persamaan keluk darah: $C_t = C_0 e^{-k_{et}t}$

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

$$V_{d_{area}} = \frac{D}{k_e AUC^{0 \rightarrow \infty}}$$

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_0}{k_e}$$

persamaan keluk urin: $\frac{dA_u}{dt} = K_u D e^{-k_{et}t}$

(2) Model Satu Kompartmen, Dos I.V. Berganda

persamaan keluk darah: $C_t^n = \frac{D}{V_d} \frac{(1 - e^{-nk_{et}\tau})}{(1 - e^{-k_{et}\tau})} e^{-k_{et}t}$

$$C_{min}^{ss} = \frac{D}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{et}\tau}} \right) e^{-k_{et}\tau}$$

$$C_{max}^{ss} = \frac{D}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{et}\tau}} \right)$$

$$\bar{C}_{ss} = \frac{D}{V_d k_{et}\tau}$$

$$D_L = D_M \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{et}\tau}} \right)$$

(3) Model Satu Kompartmen, Dos Ekstravaskular Tunggal

persamaan keluk darah: $C_t = B e^{-k_{et}} - A e^{-k_{at}}$

$$B = A = \frac{FDK_a}{V_d(K_a - K_e)}$$

$$V_{darea} = \frac{FD}{K_e AUC^{0 \rightarrow \infty}}$$

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{B}{K_e} - \frac{A}{K_a}$$

persamaan keluk urin : $\frac{dAu}{dt} = B' e^{-k_{et}} - A' e^{-k_{at}}$

$$B' = A' = \frac{K_u f D K_a}{K_a - K_e}$$

(4) Model Satu Kompartmen, Dos Ekstravaskular Berganda

persamaan keluk darah:

$$C_t^n = B \left(\frac{1 - e^{-nK_{et}\tau}}{1 - e^{-K_{et}\tau}} \right) e^{-K_{et}t'} - A \left(\frac{1 - e^{-nK_{at}\tau}}{1 - e^{-K_{at}\tau}} \right) e^{-K_{at}t'}$$

$$B = A = \frac{FDK_a}{V_d(K_a - K_e)}$$

$$C_{min}^{ss} = \frac{FDK_a}{V_d(K_a - K_e)} \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{et}\tau}} \right) e^{-k_{et}\tau}$$

$$C_{max}^{ss} = \frac{FD}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{et}\tau}} \right) e^{-k_{et}p}$$

$$\bar{C}_{ss} = \frac{FD}{V_d K_{et}}$$

$$D_r = DM \left(\frac{1}{1 - e^{-k_{et}\tau}} \right)$$

(5) Model Satu Kompartmen, I.V. Infusi Kadar Tetap

persamaan keluk darah: $C_t = \frac{k_0}{K_e V_d} (1 - e^{-k_e t})$

$K_0 = K_e V_d C_{ss}$

$D_L = C_{ss} V_d$

$n = \frac{t}{t_{1/2}} = -3.32 \log (1 - f)$

(6) Model Dua Kompartmen, Dos I.V. Tunggal

persamaan keluk darah: $C_t = B e^{-\beta t} + A e^{-\alpha t}$

$B = \frac{D(K_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$

$A = \frac{D(\alpha - K_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$

$K_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$

$K_{13} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}}$

$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{13}$

$V_c = \frac{D}{A + B}$

$V_d_{area} = \frac{D}{\beta AUC^{0 \rightarrow \alpha}}$

$AUC^{0 \rightarrow \alpha} = \frac{B}{\beta} + \frac{A}{\alpha}$

- 27 -

persamaan keluk urin: $\frac{dAu}{dt} = B'e^{-\beta t} + A'e^{-\alpha t}$

$$B' = \frac{K_u D (K_{21} - \beta)}{\alpha - \beta}$$

$$K_u = \frac{A' + B'}{D}$$

$$K_{21} = \frac{A'\beta + B'\alpha}{A' + B'}$$

$$K_{13} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{13}$$

(7) Model Dua Kompartmen, Dos I.V. Berganda

persamaan keluk darah:

$$C_t^n = B \left(\frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} \right) e^{-\beta t'} + A \left(\frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} \right) e^{-\alpha t'}$$

$$B = \frac{D(K_{21} - \beta)}{Vc(\alpha - \beta)}$$

$$A = \frac{D(\alpha - K_{21})}{Vc(\alpha - \beta)}$$

$$C_{\max}^{ss} = A + B \left(\frac{1}{1 - e^{-\beta\tau}} \right)$$

- 28 -

$$C_{\min}^{ss} = \frac{D(K_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} \left(\frac{1}{1 - e^{-\beta\tau}} \right) e^{-\beta\tau}$$

$$\bar{C}_{ss} = \frac{D}{V_{d_{area}}\beta\tau}$$

$$D_L = DM \left(\frac{1}{1 - e^{-\beta\tau}} \right)$$

(8) Lain-Lain Persamaan

persamaan Michaelis-Menten: $R_o = \frac{V_m C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$

$$CL_R = \frac{\Delta Au / \Delta t}{C_{tm}}$$

-ooooOoooo-